

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

N° 52

**É T U D E**  
de la  
**Vaccinothérapie intra-veineuse**  
**dans les Brucelloses**

---

**T H È S E**

présentée et publiquement soutenue  
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 12 JUILLET 1947 7

PAR

**Yvon MOLIÈRE**

né le 29 Août 1921 à Gigean (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

|                                   |   |                                            |   |                   |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-------------------|
| <i>Examineurs<br/>de la Thèse</i> | { | MM. JANBON, professeur, <i>Président</i> . | { | <i>Assesseurs</i> |
|                                   |   | CARRÈRE, professeur.                       |   |                   |
|                                   |   | SERRE, agrégé.                             |   |                   |
|                                   |   | CHAPTAL, agrégé.                           |   |                   |

MONTPELLIER  
IMPRIMERIE CARLIER-SAUMADE  
2, Rue du Cygne, 2

1947



**ETUDE**  
**DE LA**  
**VACCINOTHÉRAPIE INTRA-VEINEUSE**  
**DANS LES BRUCELLOSES**



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 52

# ÉTUDE

de la

# Vaccinothérapie intra-veineuse dans les Brucelloses

## THÈSE

présentée et publiquement soutenue  
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 12 JUILLET 1947

PAR

**Yvon MOLIERE**

né le 29 Août 1921, à Gigean (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

*Examineurs  
de la Thèse*

MM. JANBON, professeur, *Président*.  
CARRÈRE, professeur.  
SERRE, agrégé.  
CHAPTAL, agrégé.

*Assesseurs*

MONTPELLIER  
IMPRIMERIE CARLIER-SAUMADE  
2, Rue du Cygne, 2

1947

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

## Professeurs

*Chaires ;*

MM.

|                                                                  |                            |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie.....                                                    | J. DELMAS.                 |
| Histologie.....                                                  | TURCHINI.                  |
| Physiologie.....                                                 | HEDON.                     |
| Chimie biologique médicale et toxicologie.....                   | CRISTOL.                   |
| Physique médicale.....                                           | PECH.                      |
| Anatomie pathologique et médecine expérimentale....              | BAUMEL.                    |
| Microbiologie.....                                               | CARRÈRE                    |
| Histoire naturelle médicale et parasitologie.....                | HARANT.                    |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                       | PAGÈS.                     |
| Thérapeutique et matière médicale.....                           | JANBON.                    |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....                    | PUECH.                     |
| Hygiène.....                                                     | CARRIEU.                   |
| Médecine légale et médecine sociale.....                         | VIDAL.                     |
| Technique opératoire et chirurgie expérimentale.....             | ROUX.                      |
| Pathologie et propédeutique chirurgicale.....                    | MOURGUE-MOLINES.           |
| Pathologie médicale et clinique propédeutique.....               | BOULET.                    |
| Clinique médicale.....                                           | L. RIMBAUD.                |
| — — — — —                                                        | GIRAUD, <i>doyen</i> .     |
| Clinique chirurgicale.....                                       | MASSABUAU.                 |
| — — — — —                                                        | LAPEYRE.                   |
| Clinique obstétricale.....                                       | CADERAS DE KERLEAU         |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses.....                 | EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i> |
| Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 <sup>er</sup> âge... | BOUDET.                    |
| Clinique de dermato-syphiligraphie.....                          | MARGAROT.                  |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....               | ETIENNE.                   |
| Clinique des maladies des voies urinaires.....                   | TRUC.                      |
| Clinique gynécologique.....                                      | AIMES.                     |
| Clinique ophtalmologique.....                                    | DEJEAN.                    |
| Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....          | TERRACOL.                  |

*Chargés de cours ;*

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| Anatomie.....   | LAUX.     |
| Histologie..... | GRANÉL.   |
| Radiologie..... | LAMARQUE. |

## Professeurs honoraires

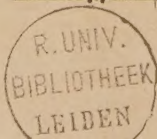
MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES,  
VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

## Chargés d'enseignements complémentaires

| MM.                 |                              | MM.                  |                             |
|---------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Chimie.....         | BENEZECH, <i>ch. f. agr.</i> | Clin. des mal. cont. | JANBON, <i>professeur</i> . |
| Physiologie.....    | LOUBATIERES, <i>agr.</i>     | Clin. de la tuberc.. | VIDAL, <i>professeur</i> .  |
| Pharmacologie.....  | HARANT, <i>professeur</i> .  | Pathologie chir....  | TRUC, <i>professeur</i> .   |
| Pharmacol. et thér. | CHAPTAL, <i>agr.</i>         | — — ..               | LAPEYRIE, <i>agrégé</i> .   |
| Médecine expérim.   | BERT, <i>agrégé</i> .        | — — ..               | JOYEUX, <i>agrégé</i> .     |
| Pathologie médicale | BOUCOMONT, <i>agr.</i>       | Chirurgie expérim..  | COURTY, <i>ch. f. agr.</i>  |
| — — — — —           | BERT, <i>agrégé</i> .        | Obstétrique.....     | CADERAS                     |
| — — — — —           | SERRE, <i>agrégé</i> .       | — — — — —            | DE KERLEAU, <i>prof.</i>    |
| Path. neurologique. | LAFON, <i>agrégé</i> .       | Manœuv. obstétric.   | COLL DE CARRERA,            |
| — respiratoire..    | BALMES, <i>agrégé</i> .      | — — — — —            | <i>agrégé libre.</i>        |
| Propédeutique méd.  | P. RIMBAUD, <i>agr.</i>      | Stomatologie.....    | HOUPERT, <i>d. en méd.</i>  |

## Agrégés en exercice

| MM.           |             | MM.                 |                            |
|---------------|-------------|---------------------|----------------------------|
| Médecine..... | P. RIMBAUD. | Neuro-psychiatrie.. | LAFON.                     |
| — .....       | BOUCOMONT.  | Physiologie.....    | LOUBATIERES,               |
| — .....       | BERT.       | Chimie.....         | BENEZECH, <i>ch. fonc.</i> |
| — .....       | SERRE.      | Chirurgie.....      | LAPEYRIE.                  |
| — .....       | CHAPTAL.    | — .....             | JOYEUX.                    |
| — .....       | BALMES      | — .....             | COURTY, <i>ch. fonc.</i>   |



A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA CHÈRE FEMME

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS  
DE PARENTÉ ET DE CŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

*Qui a bien voulu nous faire le grand  
plaisir d'accepter la présidence de cette  
thèse et nous en a inspiré le sujet.*

A MON JURY DE THÈSE  
MESSIEURS LES PROFESSEURS  
CARRÈRE, SERRE, CHAPTAL

A TOUS MES MAÎTRES

*Avant de commencer cet exposé sur le Traitement des Brucelloses par le Vaccin Intra-Veineux, que soient remerciés ici tous les praticiens de médecine générale de l'Hérault et des départements voisins qui ont bien voulu nous aider dans nos recherches et par les observations nombreuses qu'ils nous ont communiquées, nous renseigner sur les résultats acquis par la Vaccinothérapie.*

*Enfin, nous remercions sincèrement M. le Professeur JAN-BON de l'amabilité qu'il a eue à notre égard pour la confiance qu'il nous a manifestée et pour les précieux conseils qu'il ne nous a jamais refusés. Sa compétence en matière de traitement des mélitococcies est bien connue et nous ne pouvons avoir un meilleur conseiller et un meilleur juge.*



## INTRODUCTION

La Brucellose, ou mélitococcie, ou fièvre ondulante, est une maladie infectieuse commune à l'homme et à diverses espèces animales, causée par des microbes du genre *Brucella*.

C'est une maladie ancienne qui fut individualisée pour la première fois dans l'île de Malte. Inconnue ou méconnue en France au début de ce siècle, elle n'a pas tardé à envahir rapidement le littoral méditerranéen. Actuellement, elle s'est répandue et est devenue une maladie mondiale. D'après des statistiques récentes du Centre de Recherches sur la fièvre ondulante de Montpellier (C. R. F. O.), il semblerait que, depuis la guerre de 1939 et l'occupation, nous assistions à une extension considérable des Brucelloses en France et surtout à une aggravation de l'endémie dans les régions d'élection de la mélitococcie, c'est-à-dire au-dessous d'une ligne réunissant Bayonne à Annecy.

Pas un de nos départements n'a été épargné. Devant une telle recrudescence et une telle extension, s'est posé pour tout médecin praticien l'angoissant problème de la mise en œuvre d'une thérapeutique active. Toutes les méthodes de traitement anti-infectieux ont été préconisées et utilisées selon des techniques nombreuses et variées.

Pour s'en faire une idée, il suffit de compulser l'abondante littérature consacrée depuis quarante ans à cette question. Il n'est rien de plus décevant que la lecture de la plupart des travaux sur le traitement de la fièvre ondulante.

Les méthodes abondent ; les résultats sont très inconstants et les succès très variables, selon les expérimentateurs, suivant les régions, les formes de Brucelloses et les modalités d'application.

Tel auteur proclame dans une statistique un fort pourcentage de cas de guérisons, alors que tel autre, avec le même moyen thérapeutique, n'obtient que des résultats partiels de succès, voire même des échecs constants. Une pareille discordance dans les résultats semble s'expliquer par l'extrême variété des Brucelloses, qui se comportent d'une façon différente à l'assaut thérapeutique. Il est des formes de très courte durée, où une seule ondulation constitue la maladie, qui cède à la moindre sollicitation thérapeutique. D'autres, par contre, sont plus tenaces et résistent à toutes les médications.

Si l'on ajoute à cela la grande variabilité de virulence des souches, suivant les régions, parfois même très rapprochées, il sera facile de comprendre l'inconstance des résultats.

De nos jours, le traitement de la fièvre de Malte n'a guère évolué et, en 1947 comme en 1935 puis en 1939, avec les Professeurs LISBONNE et JANBON, dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale, nous pouvons dire que « nous ne possédons pas encore de traitement sûr, constamment efficace contre la fièvre de Malte ».

## LES DIVERS TRAITEMENTS DES BRUCELLOSES

Avant d'exposer la technique et les résultats de vaccinothérapie par la voie endoveineuse, à laquelle nous consacrerons un exposé plus détaillé, étudions quels ont été et quels sont encore maintenant les différents traitements utilisés.

Ils sont extrêmement divers et appartiennent à deux grands groupes : chimiques et biologiques. A cela, il conviendra de dire quelques mots sur un moyen physique tout récemment employé.

### I. — CHIMIOOTHERAPIE.

Signalons tout d'abord, à titre de mémoire :

— La quinine à haute dose, préconisée par DE BRUN, qui s'est révélée peu efficace et sans action bactéricide sur le Brucella.

— Le bleu de méthylène, le salicylate de soude, l'urotropine intra-veineuse, les sels mercuriels intra-musculaires utilisés sans grand succès.

— L'iodobismuthate de quinine, avec LOP, PIÉRI et MOUREN.

— Le mercurochrome (Ross et Patr. MARTIN) avec les mêmes déceptions.

— L'œnolé de Chardon BENIT a été employé par certains docteurs, qui n'ont obtenu que des succès isolés.

— La pénicilline s'est révélée inactive et plus récemment la streptomycine (U. S. A.), utilisée dans le traitement de la fièvre de Malte, n'a eu aucune action sur le Brucella, mais semble mettre les sujets à l'abri des complications graves.

Ces divers produits ne sont guère employés. Seules, trois substances semblent être les plus efficaces des moyens chimiothérapiques, encore que les résultats obtenus sont bien inconstants.

Ce sont : les sels d'acridine,  
les arsenobenzènes,  
les sulfamides.

1° *Sels d'acridine*. — En 1926, G. ISAR, à la suite d'essais faits in-vitro, utilisa les sels d'acridine (trypaflavine et gonacrine) en solution à 2 % par la voie endoveineuse et obtint des guérisons. Repris par le Professeur JANBON et DUPONNOIS avec 50 % de succès, ils sont peu employés de nos jours en raison de leur toxicité manifeste pour le foie et pour le rein et à la suite de cas de mort subite.

2° *Les arsenobenzènes*. — Demeurent les plus efficaces.

Préposé par l'Ecole montpelliéraine (V. VEDEL, L. RIMBAUD, Anselme MARTIN et J. VIDAL), le Novarsenobenzol à doses modérées (0 gr. 45 à 0 gr. 60) aurait une action sur les Brucelloses ; mais son action doit en rester limitée aux formes arthropathiques subaiguës ou chroniques et aux déterminations neurologiques tardives. Par contre, il doit être rigoureusement contre-indiqué dans les formes hépatiques et viscérales en raison des accidents signalés par le Professeur JANBON à Montpellier, R. PUTIC à Perpignan, en particulier la « fréquen-

ce relative des hépatites sévères et des formes hémorragiques chez des malades soumis à un traitement arsenical ».

D'après le Professeur JANBON, le mécanisme d'action du Novarsenobenzol est ici indirect ; il agirait non par chimiothérapie, mais par choc, comparable à celui des moyens biologiques.

3° *Les sulfamides.* — Elles eurent aussi leur vogue dans le traitement des mélitococcies.

Après les essais in-vitro, qui démontraient leur action bactériostatique sur les Brucellas, les sulfamides furent utilisées in-vivo tant en France qu'à l'étranger (U. S. A. et Angleterre). Mais, dans la fièvre de Malte les sulfamides se sont révélées d'une efficacité bien relative.

Les succès thérapeutiques enregistrés sont peu démonstratifs. Le Professeur JANBON, qui a essayé cette méthode à la Clinique Pasteur, de Montpellier, selon la technique préconisée par LEGROUX dans les staphylococcies, n'a obtenu aucune guérison ; il a même signalé des accidents graves (une hépatite ictérigène et purpurique mortelle et une hépato-splénite hémorragique grave chez deux malades : le premier traité par les sulfamides seules, le second par le Novarsenobenzol puis par sulfamides.

Malgré ce, certains médecins praticiens emploient la sulfamidothérapie en raison probablement de sa facilité d'application.

## II. — BIOTHERAPIE

Ce groupe comprend : la sérothérapie,  
la vaccinothérapie,  
les injections d'extraits microbiens.

a) *Sérothérapie spécifique.* — Dès 1895, WRIGHT utilisait un sérum antimélitensique. De nombreux essais analogues ont été faits depuis. Le dernier en date, est d'Ed. SERGENT, d'Alger. Tous se sont avérés inefficaces et les résultats obte-

nus ont été déconcertants. Ceci s'explique aisément dans une maladie où l'immunité humorale n'existe pas et qui se comporte comme une maladie « à prémunition ».

b) *Vaccinothérapie proprement dite.* — C'est l'utilisation d'émulsions de cultures microbiennes stérilisées par divers procédés. Leur emploi remonte à 1907, avec BASSET, SMITH, REYD.

Deux grands groupes de vaccins : l'auto-vaccin,  
stock-vaccin.

1° *L'auto-vaccin.* — Utilisé en injections sous-cutanées dès 1921 à dosés croissantes ( $1/4$ ,  $1/2$ , 1 cc.) par LISBONNE, Mlle M. Th. SENTIS, DUBOIS, DURAND et JANBON avec 60 % de succès. Il reste à nos jours un moyen thérapeutique vraiment efficace mais son emploi est très limité, car il nécessite une hémoculture et son application en est rendue difficile pour le médecin qui est éloigné de tout laboratoire spécialisé.

2° *Stocks-vaccins.* — Ils constituent les moyens thérapeutiques les plus utilisés dans les Brucelloses : ce sont des stocks-vaccins polyvalents préparés à partir de souches sélectionnées de Brucellas (méritensis, abortus suis et bovis). Les microbes sont tués par la chaleur ou par des antiseptiques.

De nombreux vaccins ont été proposés. Citons :

- Le vaccin C. R. F. O. du Professeur LISBONNE ;
- Le vaccin de l'Institut DOUMERGUE de DUBOIS et SOLLIER, dont les microbes sont tués par la chaleur ;
- Le vaccin DURAN DE COTTES, stérilisé par l'éther ;
- Le vaccin de RANQUE et SENEZ, stérilisé par l'iode ;
- Le vaccin sensibilisé par le sérum de convalescent, de CARONIA.

Leur mode d'emploi varie avec chaque préparation. Administré au début, uniquement par la voie sous-cutanée, le vaccin antiméritensique fut employé par la voie endoveineuse.

Après bien des querelles entre les défenseurs passionnés

(tels que DURAN DE COTTES et SENEZ) et des détracteurs violents (COURY) qui considérait cette méthode non seulement inefficace, mais souvent dangereuse, il est permis de dire que la vaccinothérapie est actuellement la méthode la plus efficace, tout en restant peu dangereuse.

c) *Injectons d'extraits microbiens.* — C'est une méthode très voisine de la vaccinothérapie dans son principe et dans son mode d'action utilisé.

Il convient de citer :

— *La mélitine* de BURNET.

C'est un liquide obtenu par filtration sur bougie de porcelaine d'une culture en bouillon de *Brucella-mélitensis* ou de *Brucella-abortus*. Utilisée par BURNET en injection intra-dermique comme moyen de diagnostic, elle a eu, dans quelques cas, un effet thérapeutique. Elle est employée soit per-os (HABABOU SALA) à la dose de 2 cm<sup>3</sup> et plus dans un peu d'eau tous les matins, soit en injection intra-dermique large intramusculaire (1/4 à 1 cc.).

DEBRÉ Marie et GIROUD, puis LEMIERRE, MARCHAL et JAUBERT, ont signalé des cas de guérisons parfois rapides. Mon maître, le Professeur JANBON, en a observé lui-même quatre cas bien démonstratifs. Toutefois, la mélitine a une efficacité très modérée ; elle a le grand mérite d'être dénuée de toute nocivité et peut, dans certains cas, diminuer la durée de la fièvre de Malte.

— *L'endoprotéine mélitococcique.*

Utilisant la technique de TEISSIER, REILLY et RIVALIER, CAMBESSÈDES et GARNIER, dès 1932, ont préparé un vaccin constitué par une solution de produits extraits par broyage de corps microbiens de *Brucella-mélitensis* ou d'*abortus*.

Ils l'emploient en injection intra-musculaire et à doses variant de 2/10 à 1 cm<sup>3</sup>, selon l'allergie du sujet.

En 1939, le Professeur JANBON utilise dans des conditions analogues l'antigène 116 du C. R. F. O. en injection intra-

dermique à doses progressives en commençant par 1/20 de centimètre-cube.

Les résultats furent assez satisfaisants. Les extraits microbiens furent cependant abandonnés en raison de leur violence (cette méthode nécessite au préalable un test, intra-dermique qui renseigne sur l'état d'allergie du sujet).

— *L'antigène glucido-lipidique du type BOIVIN.*

Isolé par LISBONNE et MONNIER à partir du *Brucella mélitensis* ne saurait être utilisé en thérapeutique humaine en raison de son action agressive (pouvoir « pro-infectieux ») dans un organisme déjà infecté (BOIVIN et DELAUNAY).

### III. — PHYSICOTHERAPIE

C'est la téléroentgenthérapie totale, c'est-à-dire l'utilisation des Rayons X à des doses anti-inflammatoires. Ce moyen physique a tout récemment été préconisé dans le traitement de la fièvre de Malte par DENIER (DE LA TOUR DU PIN) qui aurait enregistré des succès rapides et constants.

Se conformant strictement aux indications de DENIER, le Professeur JANBON et le Docteur BÉTOULIÈRES ont expérimenté cette méthode. La téléroentgenthérapie s'est avérée complètement inefficace : sur huit malades traités ainsi, aucun n'a été guéri.

— *D'autres méthodes* ont pu être proposées, mais les succès ont été nuls ou incertains.

Citons les méthodes de choc non spécifiques par injection de métaux colloïdaux (électrargol, CARRIEU, WEILL et MÉNARD), l'électrauroï, etc..., les injections de lait, de peptones.

L'abcès de fixation par injection d'essence de térébenthine vieillie à fortes doses (5 cc.) ROZIÈS.

De cette multitude de moyens thérapeutiques, peu ont supporté l'épreuve du temps. De nos jours, seuls les sels d'acridine, le Novarsenobenzol et surtout le vaccin sont les plus utilisés.

Parmi les vaccins, il convient de réserver une place spéciale au stock-vaccin C. R. F. O. qui, injecté par voie endoveineuse, paraît actuellement sinon la méthode idéale, du moins la plus efficace que nous ayons à notre disposition.

C'est ce que nous tâcherons de montrer à la fin de cet exposé dans les conclusions tirées des observations que nous avons pu réunir grâce à l'amabilité des nombreux praticiens qui ont bien voulu nous aider dans nos recherches.

## HISTORIQUE de la VACCINOTHERAPIE INTRAVEINEUSE

L'idée du traitement de la fièvre ondulante par le vaccin antimélitensique remonte à BURNET ; celui-ci l'employa et obtint même quelques guérisons ; mais il ne tarda pas à l'abandonner à la suite des chocs dramatiques qu'il occasionnait. C'est ce qui lui fit dire à cette époque, en parlant de ce procédé « que cette vaccination était très discutée et malheureusement discutable » et, plus loin, d'ajouter « on a l'impression que la vaccinothérapie antimélitensique n'est pas mûre ».

Cette méthode resta quelque temps dans l'oubli et fut reprise ensuite par l'Ecole italienne.

En 1920, Alessandro D'ANCONA utilise le vaccin dans le traitement de la mélitococcie et dit préférer la voie endoveineuse à la voie hypodermique.

Plus tard, vers 1927, les Ecoles de Pavie et de Catane reprennent cette pratique.

FERRATA, DI GUGLIELMO, VERRATI et BIANCHI mettent au point une méthode de thérapeutique par un vaccin dilué à doses progressivement décroissantes. Ils communiquent leurs

résultats au Congrès d'Avignon et déclarent avoir eu 100 % de succès.

Quelque temps après, PICARD, d'Arles, reprend la méthode préconisée par l'Ecole italienne en se conformant strictement aux indications posologiques de FERRATA et BIANCHI et en utilisant le même vaccin.

Les résultats sont loin d'être aussi satisfaisants que ceux obtenus par ces derniers. Il obtint quelques succès par choc, mais non dans la totalité des cas qu'il a eu à soigner. Il ne put réunir que quatre observations, qu'il présenta au Congrès d'Avignon.

En 1935, VIGNOLI, de Marseille, emploie un vaccin préparé par PRINGAULT, chef de laboratoire de bactériologie de l'Institut départemental des Bouches-du-Rhône. Ce produit, constitué par un mélange de vaccin et d'endoprotéine dans des proportions bien déterminées, lui donne des résultats tangibles.

De nouveau, la vaccinothérapie passe à l'arrière-plan ; à ce moment, en effet, la vogue est aux sulfamides, mais les espoirs furent vite déçus.

En 1940, MOSTÉFA KARA, à Oran, utilise le vaccin antimélitensique iodé de RANQUE et SENEZ ; c'est une émulsion de souches sélectionnées de Brucellas dont la virulence a été atténuée par l'iode. Dilué à des taux progressivement décroissants, il donna des résultats nombreux en Afrique du Nord, mais il faut remarquer qu'il traite, en Oranie, des Brucelloses toutes différentes et, dans l'ensemble, beaucoup plus bénignes que celles observées dans nos régions.

En 1941, mon maître, le Professeur JANBON, a repris cette méthode en essayant de la rendre d'application pratique par l'emploi d'un vaccin antimélitensique commercialisé.

L'originalité de la méthode consiste donc en l'emploi d'un vaccin couramment trouvé dans le commerce et employé par la voie endoveineuse, tel que, sans adjonction ou dilution préalable.

Ce vaccin, préparé par l'Institut Bouisson-Bertrand, de Montpellier, est le stock-vaccin C. R. F. O. du Professeur LISBONNE.

Depuis, le vaccin intra-veineux a eu de nombreux adeptes. Utilisé en 1945 par les Docteurs MOURRUT et PEYRE, de Béziers, il est, de nos jours, couramment employé par de nombreux médecins praticiens qui, d'un avis presque unanime, voient dans cette méthode un moyen thérapeutique incontestablement « supérieur » aux précédents.

## ETUDE DU VACCIN

1° *Composition du vaccin.* — Le vaccin utilisé est le stock-vaccin C. R. F. O. préparé par l'Institut Bouisson-Bertrand, de Montpellier.

Il est constitué par une suspension de trois types de Brucellas :

- le *Brucella mélitensis*,
- le *Brucella abortus bovis*,
- le *Brucella abortus suis*.

Les souches qui entrent dans sa composition sont choisies parmi les plus virulentes et les plus antigéniques ; elles sont prélevées en différents endroits, chez des sujets atteints de fièvre de Malte.

Le principe est de réunir dans un même vaccin le plus grand nombre de souches sélectionnées, susceptibles d'être les plus spécifiques et les plus antigéniques pour un sujet déterminé. A l'heure actuelle, le vaccin antimélitensis comprend onze variétés de souches. C'est ainsi qu'entre dans sa composition des souches de Montpellier, Béziers, Narbonne, Perpignan, Carcassonne, Villeveyrac, Pignan, etc...

2° *Préparation du vaccin.* — Les onze souches de Brucellas sontensemencées sur tubes de gélose ; elles sont mises à

l'étuve pendant quarante heures, puis on ajoute 10 à 15 centimètres-cube de sérum physiologique dans chacun des tubes, afin d'émulsionner les colonies microbiennes. Les cultures sont piquées et repiquées plusieurs fois jusqu'à obtenir des souches plus virulentes et plus antigéniques. Les microbes sont ensuite tués à l'étuve pendant une heure, à la température de 70°. Puis le titrage de chacune des émulsions est effectué en comparant les différentes solutions à des tests microbiens rigoureusement titrés par la méthode des ensemencements en boîte de PIÉTRI.

Le mélange de ces émulsions permet d'obtenir le vaccin type, titrant environ trois milliards de germes par centimètre-cube.

Ce vaccin est mis dans des ampoules de deux centimètres-cube stériles qui, scellées à la lampe, sont mises dans un bain-marie à 60-70° pendant une heure.

On constate la stérilité du vaccin en ensemençant le contenu d'une ampoule dans un ballon de bouillon qui est laissé à l'étuve pendant dix jours, à la température de 57°. Si, trois jours après un repiquage sur gélose, le milieu reste stérile, le vaccin peut être employé.

*N.-B.* — Le vaccin de l'Institut Bouisson-Bertrand se présente dans des ampoules de deux centimètres-cube, correspondant donc à six milliards de germes.

D'autres vaccins ont pu être utilisés. Citons :

— Le vaccin de l'Institut Doumergue, de DUBOIS et SOLLIER, titre un milliard de germes par centimètre-cube.

— Enfin, le vaccin I. O. D., de RANQUE et SENEZ, titre un milliard de germes par centimètre-cube.

Les chocs obtenus sont moins élevés qu'avec le vaccin C. R. F. O. et les succès sont moindres. Il semble que ces échecs soient dus au fait que les doses employées sont trop faibles. On aurait donc intérêt à augmenter sensiblement la posologie en fonction de la densité microbienne.

## TECHNIQUE

La technique a été précisée par le Professeur JANBON.

Elle consiste en une série d'injections intra-veineuses de vaccin antimélitensique, sans adjonction ou dilution spéciale et à doses progressivement croissantes.

L'injection se fait le matin ; le sujet, à jeun de préférence, doit rester au lit. En raison des doses minimales de vaccin à employer, il est conseillé d'utiliser une seringue spéciale, type BARTHÉLÉMY, laquelle est graduée en 1/40 cm<sup>3</sup>. A défaut de celle-ci, une seringue ordinaire du type PRAVAZ suffira.

La technique est la même que celle de toute injection intra-veineuse.

Pour la première injection, on prélève 1/10 de cc., soit 11 gouttes, que l'on injecte par la voie endoveineuse. Les injections suivantes seront pratiquées à trois jours d'intervalles et à doses progressivement croissantes, en doublant à chaque fois le volume pour éviter le phénomène d'accoutumance.

*On fera donc : 1/10 cc., 1/4 cc., 1/2 cc., 1 cc. et même 2 cc.*

### CONSIDERATIONS GENERALES

1° La ligne de conduite à suivre sera basée sur le comportement du sujet lors de la première injection.

Les réactions sont variables selon les malades ; leur compor-

tement vis-à-vis du vaccin dépend, en effet, de leur état d'allergie. « Un sujet réagira d'autant plus fortement qu'il sera plus allergique à l'antigène introduit », ici le vaccin antimélitensique.

Cette notion, jadis émise par CymbesseDES et GARNIER, a été reprise par les Professeurs JANBON et LISBONNE, qui ont voulu voir dans le traitement par le vaccin une véritable « antigénothérapie spécifique ».

Nous y reviendrons lorsque nous parlerons du mécanisme d'action du vaccin.

— La première injection nous permettra donc de tâter la susceptibilité du sujet. En général, les malades tolèrent bien la première injection ; on note une ascension thermique (avec clocher aux environs de 40-41°). On continue le traitement par la méthode classique (1/4 cc., 1/2 cc., 1 cc.).

— Si la température atteint ou dépasse 41°5 et laisse les malades, après la défervescence, dans un état d'asthénie trop considérable, il est alors conseillé de s'en tenir à cette dose pour l'injection suivante.

2° A quelle époque appliquer le traitement ?

A n'importe quel moment de l'évolution de la maladie : précocement, comme tardivement. Il semble cependant qu'injecté précocement le vaccin antimélitensique offre leur double avantage. D'abord (comme l'a constaté mon maître, le Professeur JANBON), de permettre un diagnostic rapide des Brucelloses ; ensuite, de donner des succès plus certains.

3° Y a-t-il un inconvénient à poursuivre les injections ? Non. On pourra pratiquer des séries de cinq injections jusqu'à obtenir un total de quinze injections et plus, sans observer pour cela le moindre incident. Cependant, dans les formes traînantes vaccino-résistantes, le Professeur JANBON conseille de s'arrêter après cinq injections car, dit-il, « la répétition obstinée des injections ne semble modifier en quoi que ce soit la destinée ultérieure de la maladie ». Cesser la vaccinothérapie si le résultat heureux n'est pas acquis rapidement.

4° Quant au rythme des injections, on a intérêt à diminuer le plus possible la période séparant deux piqûres. Car la durée du traitement est ainsi écourtée considérablement et les résultats sont donc plus rapides et, semble-t-il, plus stables. Les injections se feront tous les trois jours.

*On injectera donc des doses successives de 1/10 cc., 1/4 cc., 1/2 cc., 1 cc. et même 2 cc. de trois en trois jours.*

Le traitement sera arrêté lorsque le sujet sera en état d'apyrexie complète durable.

5° Si, après une période plus ou moins longue d'apyrexie, la fièvre se rallume, une ou deux nouvelles injections pratiquées pourront ramener une guérison définitive.

N.-B. — A ce traitement étiologique, il conviendra d'ajouter un certain nombre de prescriptions élémentaires, tel que le repos, un régime alimentaire normal et une médication de suppléance (extraits hépatiques, spléniques, vitamines (C. et K).

## MANIFESTATIONS DUES AU VACCIN

L'introduction du vaccin par la voie endoveineuse va provoquer un véritable choc, donnant lieu à des manifestations variées. Il convient toutefois de remarquer que la réaction n'est pas précoce comme dans un choc banal.

Si, deux ou trois heures après l'injection, on note la température du malade heure par heure, on constate une ascension thermique qui atteint son maximum (40° et 41° et plus) de la sixième à la huitième heure, c'est-à-dire dans le courant de l'après-midi si l'injection a été faite le matin.

Puis se produit la défervescence et la température descend progressivement, pour atteindre la normale 24 à 48 heures après.

Il y a intérêt à faire des doses croissantes de vaccin, afin d'éviter l'accoutumance de l'organisme ; si les mêmes doses étaient maintenues pour un même malade, le choc serait de moins en moins important, la ligne des clochers fébriles s'abaisserait progressivement et le résultat thérapeutique escompté ne serait pas atteint.

Le choc fébrile s'accompagne d'une série de manifestations variées en général assez violentes.

Le malade est abattu, frissonne, claque des dents, présente souvent des sueurs profuses.

Lors de l'accès, il y a constamment une dissociation du pouls et de la température. Les pulsations restent en général inférieures à 100 pour une température de 40° et plus.

Enfin, la tension artérielle et surtout la maxima est souvent abaissée.

## MODE D'ACTION DU VACCIN

L'action de la vaccinothérapie intra-veineuse peut se résumer en deux mots : c'est une « antigénothérapie spécifique ».

De nombreuses théories concernant le mode d'action du vaccin ont été émises.

De WRIGHT, qui créa le mot et la méthode, pense que le vaccin agirait (au cours de certaines infections microbiennes, streptococcies et staphylococcies) par l'apport d'antigène spécifique qui stimulerait les réactions de défense de l'organisme, provoquant le développement d'opsonines spécifiques, réalisant ainsi l'immunité.

WRIGHT décrivait dans le phénomène deux phases. Une première phase négative, de durée de quatre heures, au cours de laquelle le pouvoir opsonique et hémobactéricide diminue. Une deuxième phase active ou phase immunisante, pendant laquelle ce pouvoir reaugmente.

Reprise par RAMON, DEBRÉ et ses élèves, cette conception ne fut plus soutenable ; le rôle du vaccin employé à titre curatif, se réduisant le plus souvent à une excitation de la défense générale non spécifique (développement d'opsonines banales et élévation du pouvoir hémobactéricide) ; il trouve son application de nos jours en thérapeutique anti-infectieuse dans la phylacto-transfusion.

De cette théorie, il convient de retenir uniquement l'espace-ment nécessaire (deux à trois jours) pour l'injection du vaccin.

b) La deuxième théorie considère le vaccin uniquement en tant que protéines étrangères qui, introduit dans l'organisme, provoquera un véritable « choc protéique », à la manière du propidon ou de quelques autres substances pyrétogènes. Cette conception est à rejeter pour deux raisons :

D'abord, la réaction due au vaccin est moins précoce que celle obtenue dans un choc banal (qui se produit trente minutes environ après l'injection) et ensuite les chocs non spécifiques ont des effets non comparables aux chocs spécifiques.

c) La troisième théorie apparaît, semble-t-il, de nos jours, seule admise : la vaccinothérapie est une « antigénothérapie spécifique ».

D'après TEISSIER, REILLY, RIVALIER, l'action du vaccin spécifique réside dans « la provocation des phénomènes inflammatoires généraux par l'apport de l'antigène ou de protéine spécifique chez un sujet infecté devenu sensible à l'égard de cet antigène ».

Certes, la vaccinothérapie agit comme un choc protéique, mais, d'après mon maître, le Professeur JANBON, « il n'est pas indifférent que l'antigène, c'est-à-dire la substance provocatrice du choc, soit quelconque ou spécifique » car, ajoute-t-il, même dans le choc, la « spécificité ne perd pas ses droits ». C'est donc un choc spécifique et ses effets seront d'autant plus efficaces que l'antigène injecté sera identique à l'anticorps.

L'introduction dans un organisme atteint de Brucellose de vaccin, provoquera un conflit entre les antigènes apportés par celui-ci et les anticorps correspondants déjà formés dans l'organisme.

Ce conflit se traduira par un choc plus ou moins apparent et plus ou moins intense qui s'extériorisera cliniquement et dont l'effet pourra être salutaire.

Pour qu'il y ait choc et, par conséquent, possibilité de guérison, il faudra donc :

— Un antigène suffisamment fort : le vaccin C. R. F. O. a, semble-t-il, les conditions requises.

— Une voie d'introduction assez brutale : la voie endoveineuse est la voie idéale.

— Un terrain assez allergique.

L'antigénothérapie suppose, en effet, l'existence d'un état de sensibilisation du sujet, c'est-à-dire la présence dans son organisme d'anticorps spécifiques.

« L'antigène ne peut réagir qu'en terrain allergique et l'intensité de la réponse est, en règle générale, proportionnelle au degré d'allergie ».

C'est en se basant d'ailleurs sur ces constatations que le Professeur JANBON a proposé une nouvelle méthode de recherche de l'allergie humorale et l'a signalée plus récemment comme un moyen rapide de diagnostic des Brucelloses.

Si l'on injecte le vaccin antimélitensique par la voie endoveineuse à dose faible, correspondant environ à 150 millions de germes, les sujets sains ou atteints d'une infection non mélitococcique ne présentent aucune poussée thermique ; seuls, les sujets hébergeant *Brucella* présentent l'état de choc.

Cette méthode paraîtrait, toujours d'après le Professeur JANBON, d'une fidélité plus grande que l'intra-dermo à réaction de BURNET ; la seule cause d'erreur c'est « la persistance d'un état allergique résiduel à la suite d'une Brucellose antérieure ».

## INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS de la VACCINOTHERAPIE INTRA-VEINEUSE

### I. — INDICATIONS

Les applications du vaccin sont très vastes ; les sujets de tous âges (les hommes comme les femmes) atteints de Brucelloses peuvent être traités par la vaccinothérapie intra-veineuse. Les mélitococcies sous toutes leurs formes peuvent en bénéficier, aussi bien les formes simplement fébriles ou articulaires, que certaines formes viscérales. Il semblerait, toutefois, que les chances de succès soient moins nombreuses dans ces dernières.

### II. — CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont très limitées et ont été énoncées par mon maître, le Professeur JANBON dans sa conférence sur la thérapeutique des Brucelloses au Congrès de Nice du 28 mai 1947. Ce sont :

a) Les formes aiguës malignes se terminant le plus souvent d'une façon tragique et qui ne relèvent d'ailleurs d'aucun traitement ;

b) Les formes viscérales hépato-spléniques sévères, avec gros foie déficient, tendance au subictère, à l'œdème et surtout au purpura ;

c) Les formes intriquées, c'est-à-dire les associations morbides et les formes évoluant sur un terrain pathologique préexistant, à savoir :

— Une tuberculose active concomittante ;

— Les cardiopathies décompensées (deux cas : voir observation N° 25).

— Les cirrhoses, néphrites et scléroses artérielles.

*Remarque.* — Certaines formes intriquées peuvent relever dans certains cas du traitement par le vaccin ; c'est le cas en particulier de certaines tuberculoses éteintes ou stabilisées par un pneumothorax. (Voir observations N° 34 et N° 38).

d) Enfin, en raison de la possibilité du réveil de l'infection sous l'action du choc créé par le vaccin, il sera préférable de s'abstenir de la vaccinothérapie intra-veineuse dans les formes chroniques, apyrétiques ; soit les ostéoarthropathies chroniques, qui guériront par le repos au lit, soit les formes neuro-méningées tardives.

## TESTS DE GUÉRISON

Il n'y a pas, à proprement parler, de tests permettant de conclure à la guérison définitive d'un sujet, car la fièvre de Malte n'est pas une maladie à durée déterminée ; on ne sait pas toujours quand elle commence exactement, on ne sait jamais à l'avance quand elle finira.

Le médecin praticien doit savoir attendre plusieurs mois parfois avant de parler de guérison ; « apyrexie n'est pas toujours synonyme de guérison ». Le Professeur JANBON a signalé tout récemment le cas d'un malade qui, traité par le vaccin intra-veineux et apparemment guéri, a fait une nouvelle phase fébrile après trois mois d'apyrexie contrôlée.

Une autre cause d'erreur réside dans le fait de méconnaître le caractère habituellement ondulant de la fièvre et de parler de guérison consécutive à l'injection de vaccin alors qu'il s'agit en réalité de la période de défervescence thermique d'une ondulance.

Malgré ces causes d'erreur, il est possible de pressentir la fin d'une Brucellose d'après un certain nombre de signes :

— Il suffit d'observer l'effet des injections sur la courbe thermique. On pourra parler de guérison lorsque la température qui remontait au début entre les clochers dus au vaccin reste aux environs de  $37^{\circ}$  et s'y maintient.

Une apyrexie qui persiste depuis trois mois au moins constitue un test assez fidèle de guérison.

— En même temps que la fièvre, les signes cliniques regressent peu à peu. Les phénomènes douloureux s'atténuent. Les sujets reprennent du poids ; l'asthénie et les sueurs disparaissent.

Le foie et la rate diminuent de volume, mais l'hépatosplénomégalie peut persister assez longtemps, même quand la fièvre et les autres signes cliniques ont disparu ; aussi ce dernier test n'a pas une grande valeur dans l'appréciation de la guérison.

Enfin, l'hémoculture positive en période évolutive, même apyrétique, devient négative si le sujet est guéri.

## OBSERVATIONS

Elles ont été obtenues grâce au précieux concours de mon maître, le Professeur JANBOX et la participation des médecins praticiens de la région, qui ont bien voulu nous communiquer les résultats acquis dans leur secteur respectif.

Après avoir examiné quelques observations, nous tâcherons d'établir quelques statistiques portant environ sur 400 cas traités par vaccinothérapie intra-veineuse.

Nous essaierons ensuite de tirer quelques conclusions pratiques de cette méthode.

### OBSERVATIONS COMMUNIQUEES

PAR LE DOCTEUR GUTHERZ, DE VALLERAUGUES (Gard)

#### OBSERVATION N° 1

R. C..., 19 ans, vu le 3 février 1947.

Sero-diagnostic de WRIGHT : positif au 1/160.

Signes thermiques : courbe thermique ondulante ( $37^{\circ}5-38^{\circ}$ ), sueurs. Pas d'asthénie, sciatalgie importante gauche.

*Traitement* : trois chocs à trois jours d'intervalle (1/20 cc, 1/10, 1/4).

*Résultat* : guérison après le troisième choc ; disparition de tout signe clinique ; augmentation de poids ; depuis, apyrexie complète.

OBSERVATION N° 2

L. C..., 50 ans, vu le 23 février 1947.

Intradermo positive.

Sero-diagnostic positif au 1/1280.

Signes cliniques : symptômes de grippe banale, fièvre.

*Traitement* : trois chocs.

*Résultat* : disparition de la fièvre, amélioration très nette de l'état général, guérison.

OBSERVATION N° 3

R. M..., 14 ans, vu le 11 mars 1947.

Intradermo positive.

Sero-diagnostic positive au 1/160.

Signes cliniques : sujet apyrétique mais douleurs articulaires au genou gauche.

*Traitement* : trois chocs (1/20, 1/10, 1/4).

*Résultat* : disparition de la douleur, amélioration de l'état général.

*Etat actuel* : guérison.

OBSERVATION N° 4

M. T..., âgé de 15 ans, vu le 18 mars.

Intradermo et séro-diagnostic positif.

Signes clinique : asthénie, douleurs articulaires ambulatoires.

*Traitement* : trois chocs (1/20, 1/10, 1/4).

*Résultat* : amélioration de l'état général, disparition des douleurs.

*Etat actuel* : guérison, reprise du travail.

OBSERVATION N° 5

M. E..., âgé de 32 ans, vu le 26 mars 1947.

Intradermo positive.

Sero-diagnostic positif au 1/1280.

Signes cliniques : légère aësthénie, douleurs articulaires.

*Traitement* : trois chocs.

*Résultat* : disparition des douleurs et de l'aësthénie, bon état général, guérison.

OBSERVATION N° 6

M. T..., 45 ans, vu le 27 mars 1947.

Sero-diagnostic positif au 1/1280.

Signes cliniques : courbe thermique ondulante, céphalée tenace, constipation.

*Traitement* : trois chocs.

*Résultat* : disparition de tout signe clinique, amélioration de l'état général, guérison ; dix jours après la guérison, crise d'appendicite aiguë avec perforation. L'intervention a parfaitement réussi ; le sujet est en voie de guérison.

OBSERVATION N° 7

Madame V..., 21 ans, allaitant son enfant de 4 mois, vue le 23 avril 1947.

Sero-diagnostic de WRIGHT positif dans le sang au 1/1280 ; positif dans le lait au 1/160.

Signes cliniques : courbe thermique en plateau à 40°, pas de douleur ni d'aësthénie, pas de céphalée.

*Traitement* : trois chocs (1/10 trois jours, après 1/2), puis chute de la fièvre, apyrexie pendant huit jours, puis légère reprise thermique ; une troisième injection de 1 cc. amène chute de température et guérison.

OBSERVATION N° 8

M. B..., 24 ans, vu le 3 avril 1947.

Sero-diagnostic positif au 1/160.

Signes cliniques : douleurs articulaires au genou gauche, asthénie, sueurs, légère fièvre.

*Traitement* : deux injections 1/10 et 1/2.

*Résultat* : guérison.

OBSERVATION N° 9

R. A..., 19 ans, vue le 7 avril 1947.

Intradermo positive.

Sero-diagnostic positif au 1/1280.

Signes cliniques : courbe thermique ondulante, sueurs, asthénie.

*Traitement* : quatre injections (1/20, 1/10, 1/2, 1 cc).

*Résultat* : guérison apparente.

OBSERVATION N° 10

R. H..., 20 ans, vu le 7 avril 1947.

Intradermo et serodiagnostic fortement positif.

Signes cliniques : courbe thermique ondulante, sueurs.

*Traitement* : trois chocs (1/20, 1/10, 1/4).

*Résultat* : guérison.

OBSERVATION N° 11

M. R. S..., 25 ans, vu le 8 avril 1947.

Signes cliniques : douleurs articulaires ambulatoires, courbe thermique ondulante, sueurs.

*Traitement* : la première injection de 1/10 est sans réaction thermique ; le deuxième choc de 1/10 cc amène la disparition des signes cliniques et la guérison définitive.

OBSERVATION N° 12

P. R..., 22 ans, vu le 6 avril 1947.

Intradermo et sero-diagnostic positif.

Signes cliniques : courbe thermique ondulante, avec asthénie, sueurs et douleurs articulaires.

*Traitement* : deux injections (1/10, 1/4), donnant une guérison apparente avec disparition de tous les signes cliniques. Quinze jours après, rechute avec même tableau clinique. Une deuxième série de 1/4 et 1/2 cc. amène la guérison complète.

#### OBSERVATION N° 13

Madame R..., 35 ans, vue le 5 janvier 1947.

Intradermo positive.

Signes cliniques : douleurs articulaires, asthénie persistant depuis trois ans.

*Traitement* : après trois injections (1/20, 1/10, 1/4) tous les signes cliniques ont disparu, l'état général s'est amélioré et la guérison s'est établie.

#### OBSERVATION N° 14

P. M..., 24 ans, vu en janvier 1947.

Intradermo à la mélitine positive.

Signes cliniques : amaigrissement, sueurs, douleurs articulaires ambulatoires depuis deux.

*Traitement* : Une série de trois chocs ayant été pratiquée a amené la guérison du sujet et un sero-diagnostic négatif trois mois après le traitement.

#### OBSERVATION N° 15

M. S..., 32 ans, vu le 5 février 1947.

Sero-diagnostic positif.

Le traitement commencé en 1946 a été abandonné après le premier choc ; repris en 1947.

Signes cliniques : sueurs, céphalée, douleurs articulaires ambulatoires.

*Traitement* : trois chocs.

*Résultat* : amélioration très sensible de l'état général et guérison.

OBSERVATION N° 16

M. R..., 50 ans, vu le 20 décembre 1946.

Intradermo positive.

Signes cliniques : fièvre de Malte remontant à 1927 (19 ans) ; depuis 1935, paraplégie, amaigrissement important, asthénie, sueurs, gros foie.

*Traitement* : six chocs (1/20, 1/10, 1/10, 1/10, 1/4, 1/4).

*Résultat* : amélioration de l'état général, reprise de quelques mouvements des membres inférieurs, peut se déplacer avec soutien, augmentation considérable du poids (20 kilos en quelques mois).

OBSERVATION COMMUNIQUÉE  
PAR LE DOCTEUR LATOUR,  
DE SAINT-SATURNIN-LES-AVIGNON.

OBSERVATION N° 17

Homme de 41 ans, travailleur agricole.

Sero-diagnostic et intradermo positifs.

Signes cliniques : courbe thermique ondulante avec sueurs, asthénie, sans localisation articulaire ni viscérale.

*Traitement* : la première injection de 1/4 de cc. est sans effet. Une deuxième injection de 1/2 est pratiquée ; chute de température à 36°9, nouvelle reprise thermique à 38°, 38°5 du douzième au quatorzième jour. De nouvelles injections (1 cc., 1 cc. 5) de vaccin sont pratiquées et on assiste à la guérison définitive par disparition de la fièvre trois jours après la cinquième injection.

OBSERVATIONS COMMUNIQUEES  
PAR LE DOCTEUR ARNAL, DE SAINT-MATHIEU-DE-TREVIERS.

OBSERVATION N° 18

M. D..., 37 ans, vu le 14 juin 1946.

Sero-diagnostic positif.

Signes cliniques : forme fébrile entre 38° et 38°8, avec atteinte de l'état général et amaigrissement sans signe de localisation.

*Traitement* : traité le 19 par le vaccin intra-veineux (1/20 cc.) ; légère chute de température ; une série de trois injections (1/10, 1/4, 1/2) sont pratiquées. La troisième injection provoque un clocher à 41°, puis guérison définitive avec une température se maintenant à 36°5.

#### OBSERVATION N° 19

Courbe thermique aux environs de 39° associée à une orchite.

Une première piqûre de 1/20 pratiquée le quinzième jour de la maladie a peu de résultat. Après une série de trois piqûres (1/10, 1/4) nette amélioration, chute verticale de la température sans remontée ultérieure.

#### OBSERVATION N° 20

R. M..., 47 ans.

Fièvre de Malte avec métrite hémorragique.

Sero-diagnostic fortement positif.

Grosse hyperthermie à 39° et plus, gros amaigrissement, sueurs. La première injection pratiquée à la fin du premier mois d'évolution entraîne une chute de la température à 37° et une augmentation de poids de 15 kilos. Guérison définitive.

#### OBSERVATION N° 21

J. F..., 20 ans.

Début février 1946, par hyperthermie, atteinte de l'état général, asthénie et hépatomégalie.

Une première injection de 1/20 pratiquée a peu d'effet ; dix jours après, deuxième piqûre de 1/10 cc., grosse réaction péri-focale ; en même temps, chute progressive de la température et apyrexie douze jours après la deuxième injection.

Depuis, guérison sans récurrence ni complication.

OBSERVATION DU DOCTEUR RIEUSSET PECHOLIER,  
DE MONTPELLIER.

*OBSERVATION N° 22*

Malade atteint de la fièvre de Malte depuis quatre mois. Traité antérieurement par les sulfamides sans résultat.

Signes cliniques : fièvre importante, asthénie, atteinte de l'état général, iritis.

Traité par le vaccin intra-veineux à doses progressivement croissantes, 1/5, 1/4, 1/2 1 cc. tous les deux ou trois jours ; arrêt de huit jours, puis nouvelle série de trois injections de 1 cc.

*Résultat* : après chaque injection, action très nette sur l'allure fébrile, apyrexie complète après la dernière série de trois injections ; aucune action sur la lésion oculaire.

OBSERVATION DU DOCTEUR TEISSIER, DE ROUJAN.

*OBSERVATION N° 23*

Malade atteint de brucellose avec fièvre, sueurs, asthénie sans localisation viscérale.

Sero-diagnostic fortement positif.

Après avoir refusé pendant plusieurs mois tout traitement, s'est finalement décidé à subir une injection intra-veineuse de vaccin. Dès la première injection de 1/10 cc., la fièvre est tombée et n'a plus reparue.

OBSERVATION DU DOCTEUR DUFOIX

*OBSERVATION N° 24*

M. B..., 14 ans.

Sero-diagnostic et intradermo positifs.

Hospitalisé en octobre-novembre 1946 aux Cliniques Saint-Eloi.

Signes cliniques : hépatite mélitococcique avec très gros foie. Traité par les autres traitements habituels de la fièvre de Malte sans succès. Un traitement par le vaccin commencé à Montpellier et continué à Nîmes, a entraîné une défervescence rapide et une guérison après quatre injections (1/20, 1/10, 1/4, 1/2) à six jours d'intervalle.

OBSERVATION COMMUNIQUEE PAR LE DOCTEUR JOUBE,  
DE VILLENEUVE-LES-BEZIERS.

*OBSERVATION N° 25*

Il s'agit d'un sujet atteint de mélitococcie.

Intradermo et sero-diagnostic fortement positifs.

Signes cliniques : fièvre à 38°-39°, asthénie, atteinte de l'état général et manifestations articulaires discrètes (scapulo-humérales et sternales).

L'injection de vaccin a été pratiquée à cinq jours d'intervalle, à doses progressives de 1/10, 2/10, 3/10, 4/10. Lors de la deuxième injection, apparition d'une grosse insuffisance cardio-rénale (oedèmes palpébraux des membres inférieurs, élévation de tension, albuminurie, galop) ; cette insuffisance a rapidement cédé par le repos, les toni-cardiaques et les diurétiques habituels. En même temps, apyrexie et disparition des douleurs permettent de penser à une guérison définitive.

OBSERVATION DU DOCTEUR CONTE, DE MEZE.

*OBSERVATION N° 26*

M. Louis, domicilié à Mèze, contaminé par brebis.

Sero-diagnostic fortement positif.

Signes cliniques : le malade se plaignait d'asthénie, fatigue, ainsi que d'arthralgies multiples, surtout vertébrales ; en même temps que d'une fièvre persistante aux environs de 38°. (*Voir courbe N° 1*).

Une première injection de vaccin (1/20) pratiquée a entraîné un décrochage de la fièvre et une chute à 37°8. Une série de sept injections (1/20, 1/10, 1/5, 1/4, 1/2, 3/4 et 1 cc.) de trois à cinq jours d'intervalle, a amené la guérison totale du sujet, avec disparition des douleurs, chute permanente de la fièvre et amélioration de l'état général.

OBSERVATIONS COMMUNIQUEES PAR LE DOCTEUR GRANIER,  
DE SERVIAN.

*OBSERVATION N° 27*

Homme de 55 ans, atteint de lombarthrie importante et douleurs dorsales (raideurs de la colonne vertébrale) ne permettant pas la station assise sur le lit ; allongé depuis plus de six mois.

Une première série de vaccin d'après la technique habituelle donne une amélioration. Une deuxième série est pratiquée et on assiste à la guérison totale et reprise de son travail.

*OBSERVATION N° 28*

Femme de 60 ans, atteinte de F. O. avec localisations articulaires du genou et de la cheville, déformation des mains et ankylose en flexion.

Une première série de vaccin pratiquée amène la guérison du membre inférieur ; le sujet arrive à se lever. Une deuxième série entraîne la récupération complète et la marche.

OBSERVATION COMMUNIQUEE PAR LE DOCTEUR FRAKER,  
DE CAUSSES-ET-VEYRAN.

*OBSERVATION N° 29*

M. C..., 28 ans.

Atteint de mélitococcie avec atteinte de l'état général, asthénie et douleurs articulaires.

Traité par le vaccin intra-veineux, à doses progressives, tous

les trois jours. Le sujet présente après chaque injection une tuméfaction plus accentuée de son testicule droit. La douleur est violente. La fièvre à 40°5. Le malade présente en plus une coxalgie, une sciatique et un lumbago avec des douleurs intolérables. L'injection de vaccin est alors associée au Novar; grande amélioration et disparition complète de tous les symptômes.

OBSERVATIONS COMMUNIQUEES  
PAR LE PROFESSEUR SOHIER,  
DES HOPITAUX DESGENETTES DE LYON.

OBSERVATION N° 30

J. D..., 25 ans, vu le 8 octobre 1945.

En contact avec un homme atteint de fièvre de Malte, contracte la maladie avec lombalgie intense, fièvre, céphalées, état saburral, inappétence, sueurs et arthralgies au niveau des genoux.

Intradermo à la mélitine pratiquée le 3 novembre, est négative; devient douteuse le 11 et positive le 20 novembre.

Une série de quatre injections de vaccin intra-veineux (1/20, 1/10, 1/4, 1/4) est pratiquée. Le succès semble établi.

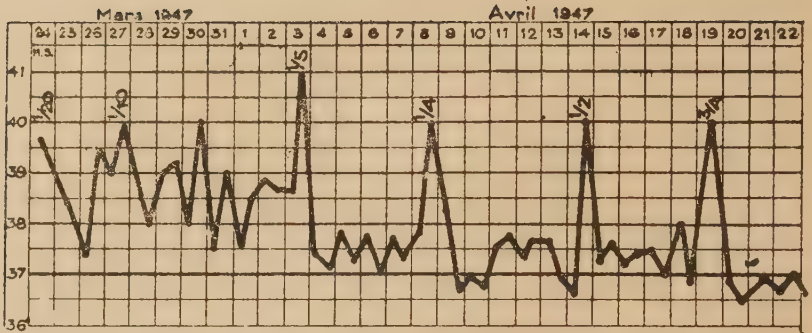
Les deux premières piqûres sont bien tolérées; la troisième (1/4) entraîne un frisson très intense et des vomissements. Sorti de l'hôpital le 4 janvier 1946; revient à nouveau le 5 février 1946 avec fièvre et ébauche d'une nouvelle ondulation; en plus, le malade se plaint de lombalgies assez violentes. Une nouvelle série de vaccin est instituée (1/10, 2/10, 4/10, 5/10, 3/4). Dès la première injection, apyrexie complète qui s'est maintenue depuis. (Voir courbe N° 2).

OBSERVATION N° 31

L. H..., 18 ans. Entré à l'hôpital le 3 mai 1945.

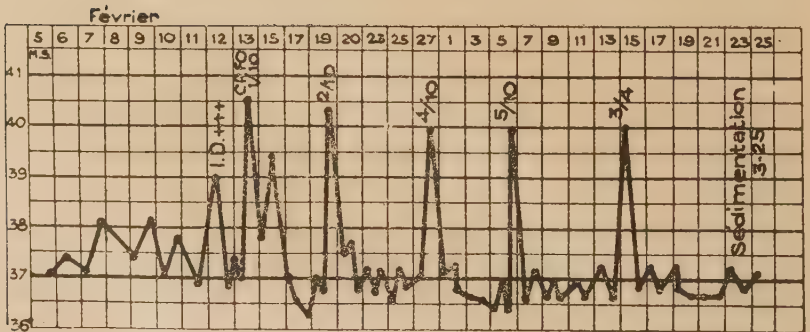
Sero-diagnostic positif au 1/800.

Mélitococcie ancienne, datant de fin février. Soigné avant son



Courbe No 1, communiquée par le Docteur Conte de Mèze. Observ. No 26

Depuis le 20 avril, l'apyrexie persiste.



Courbe No 2. — J. D. — Observation communiquée par le Professeur Sohier de Lyon

Observation No 30

entrée à l'hôpital par la quinine et les sulfamides, mais sans résultat.

Malade peu fébrile (38°), assez bon état général. Pas de douleurs articulaires, mais des sueurs nocturnes abondantes et constipation.

Un traitement par le vaccin C.R.F.O. est alors établi (1/20, 1/10, 1/5) très bien supporté par le sujet. Dès la troisième injection, la température se maintient aux environs de 37°. Les sueurs disparaissent et le sujet reprend du poids. Le sujet sort de l'hôpital et n'a plus été revu. (*Voir courbe N° 3*).

#### OBSERVATION N° 32

S. A..., 27 ans, prisonnier de guerre.

Atteint de méliococcie vers le milieu d'avril 1946 ; hospitalisé à Valence, où il est traité par le pyramidon et la quinine sans succès.

Envoyé à l'hôpital Desgenettes, de Lyon, en octobre 1946.

À l'entrée, le sujet est fébrile, avec une hépato-splénomégalie ; quelques douleurs articulaires, des céphalées et oculalgies.

Un sero-diagnostic a été pratiqué et se montre positif à 1/200.

Traité par le vaccin C.R.F.O. intra-veineux, le traitement est bien supporté.

Dès la deuxième injection, le foie diminue de volume, les douleurs s'atténuent, les céphalées disparaissent. Sort en excellente santé. (*Voir courbe N° 4*).

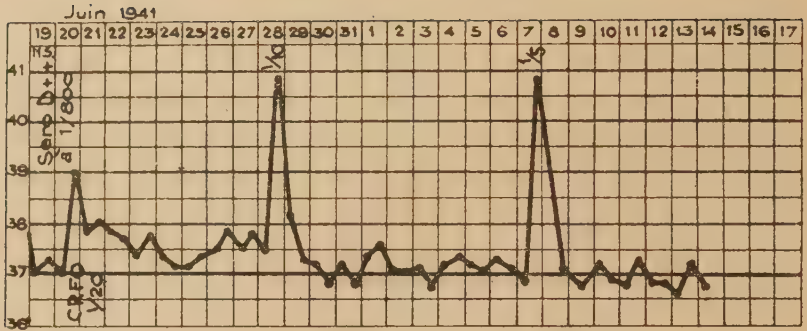
#### OBSERVATION N° 33

El Baz S..., militaire, 34 ans.

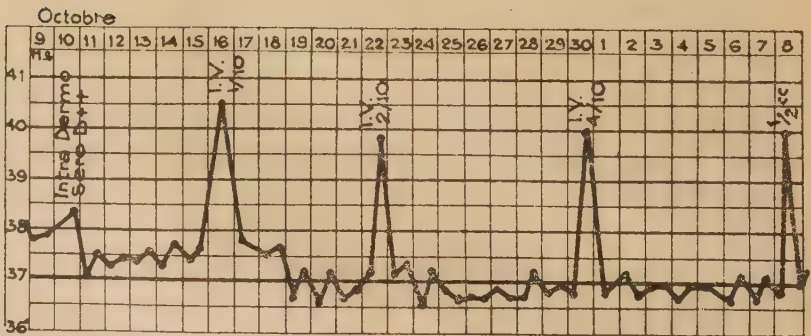
Entré le 14 mars 1945 avec le diagnostic de paludisme (asthénie, température vespérale, paludisme).

Traité par la quinine sans effet ; perte de 10 kilos en un mois ; pas de grosse rate ; examen généralement négatif ; l'hémoculture est négative.

Un sero-diagnostic de WRIGHT pratiqué s'avère positif au 1/1600 le 23 mars 1945. Envoyé à l'hôpital militaire Desgenettes.



Courbe No 3 — L. H. — Observation No 31



Courbe No 4 — S. A. — Observation No 32

A l'entrée, température à 39°6 ; sudation, amaigrissement, poussées fébriles, pseudo-palustres (hémoculture négative).

Une thérapeutique par l'endoprotéïne à doses progressives (1/2, 3/4, 1 cc.) est alors instituée. Ces chocs sont bien supportés. La température, qui était tombée, remonte le 30 juin. Le 18 juillet, on pratique une injection de 1/20 de centimètre-cube de vaccin C.R. F.O.. Clocher thermique à 40°5. Depuis, diminution progressive de l'asthénie, apyrexie totale et guérison définitive.

OBSERVATION COMMUNIQUEE PAR LE DOCTEUR PONCET,  
DE BEZIERS.

*OBSERVATION N° 34*

M. G..., 24 ans.

Tuberculose pulmonaire gauche excavée fébrile. Pneumothorax en novembre 1944. Persistance d'un état fébrile mal explicable par la tuberculose. Rate percevable. WRIGHT fortement positif. Température oscillante avec des ondulations de huit à dix jours. Traité par le Novar depuis janvier 1945 (trois injections de 0/45, trois de 0/60) ; échec complet du Novar. Le 14 février, reprise de l'onde fébrile ; température aux environs de 39°5.

Une première injection de vaccin C.R.F.O. est appliquée (1/10 cc.). Clocher thermique à 40°8, puis chute brusque à 36°8 le lendemain.

Une deuxième injection cinq jours après, le 26 février, amène une chute à 37° et la persistance totale de l'apyrexie.

OBSERVATION COMMUNIQUEE PAR LE DOCTEUR LEBRETON,  
D'ARRENS (Hautes-Pyrénées).

*OBSERVATION N° 35*

Sujet atteint de brucellose.

Intradermo à la mélitine positive depuis peu.

Signes cliniques : température oscillant entre 37°5-38°. Etat général atteint, asthénie, sueurs abondantes.

Une sero-diagnostic apparaît positive, la tension étant à 10-6.

Traité par le vaccin C.R.F.O.. Dès la première injection de 1/10, la fièvre tombe à 36°8 ; le malade, malgré cette tension basse, a bien toléré le choc.

Quatre injections supplémentaires de 1/4, 1/2, 3/4 et 1 cc. sont cependant pratiquées ; l'apyrexie est totale, les sueurs ont complètement disparues et la guérison a été définitive.

## OBSERVATIONS PERSONNELLES

### *OBSERVATION N° 36*

S. M..., sujet espagnol, âgé de 50 ans.

Atteint de Brucellose en juin 1946.

Signes cliniques : anorexie, asthénie, sueurs abondantes surtout nocturnes ; état fébrile aux environs de 38°. Sans localisation articulaire ni viscérale.

Traité par une série d'injections de vaccin (1/10, 1/4, 1/2). Les chocs semblaient bien tolérés par le malade.

Dès la troisième injection, chute de la température à 37°2, qui persiste depuis ; en même temps, les sueurs disparaissent. Mais, cinq jours après la dernière injection, apparition d'une néphrite hématurique qui persiste quelques jours. A l'heure actuelle, guérison complète sans séquelles.

### *OBSERVATION N° 37*

J. M..., 38 ans, atteint de Brucellose depuis le 10 février 1946.

Signes cliniques : état fébrile avec douleurs de la colonne vertébrale, de frissons, d'asthénie, d'inappétence, sans sueur ni constipation ; amaigrissement considérable de 12 kilos en un mois.

Sero-diagnostic positif au 1/160.

A l'examen, le foie est légèrement augmenté de volume.

Traité par le vaccin à doses progressives (1/20, 1/10, 1/4) et à cinq jours d'intervalle. Chaque injection entraîne un clocher aux environs de 40°5, d'ailleurs bien toléré.

Dès la troisième piqûre, après un choc à 40°8, la température tombe à 37° et se maintient depuis. Les douleurs ont complètement disparues, l'appétit revenu avec une augmentation de poids. La guérison semble définitive.

#### *OBSERVATION N° 38*

Forme fébrile ondulante avec sacro-coxite, sciatique spondylite dorsale et orchite gauche chez un tuberculeux pulmonaire stabilisé par un pneumothorax gauche.

Traité par le vaccin intra-veineux (1/10, 1/4, 1/2, 3/4 cc.) à trois jours d'intervalle.

Dès la première injection, disparition des douleurs rachidiennes et sciatiques.

Une deuxième, puis une troisième injection amène la guérison de l'orchite ; enfin, la quatrième injection amène l'apyrexie totale, qui persiste depuis onze mois.

Signalons que, lors du premier choc, est apparue une réaction pleurale exsudative dans le pneumothorax. L'examen du liquide pleural n'a montré ni B. K. ni Brucella et une réaction à la fois lymphocytaire et polynucléaire. Cet épanchement s'est résorbé de lui-même un mois et demi après. La guérison a donc été définitive.

## RÉSULTATS de la VACCINOTHÉRAPIE

Sur 383 cas de fièvre de Malte traités par le vaccin intra-veineux, nous avons enregistré :

283 cas de guérisons, soit 73 %

51 améliorations, soit 14 %

49 échecs, soit 13 %

Examinons dans un tableau d'ensemble les résultats acquis :

| FORMES                         | NOMBRE<br>de CAS<br>TRAITÉS | GUÉRISONS DÉFINITIVES |       |          |       |        | Améliorations |        | ECHES     |        | ACCIDENTS |         |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|--------|---------------|--------|-----------|--------|-----------|---------|
|                                |                             | 1-2 inject.           | 3 à 5 | Tardives | Total | o/o    | N. de cas     | o/o    | N. de cas | o/o    | N. de cas | o/o     |
| Formes<br>purement<br>fébriles | 222                         | 83                    | 60    | 36       | 179   | 81 o/o | 18            | 8 o/o  | 25        | 11 o/o |           |         |
| Formes<br>articulaires         | 134                         | 44                    | 39    | 13       | 96    | 72 o/o | 21            | 15 o/o | 17        | 13 o/o |           |         |
| Formes<br>viscérales           | 27                          | 4                     | 2     | 2        | 8     | 30 o/o | 12            | 45 o/o | 7         | 25 o/o |           |         |
| Total                          | 383                         |                       |       |          | 283   | 73 o/o |               |        | 49        | 13 o/o | 17        | 4,4 o/o |

D'après les résultats obtenus, nous pouvons tirer un certain nombre de conclusions :

1° De l'avis de très nombreux médecins praticiens, auprès desquels nous avons enquêté, la vaccinothérapie intra-veineuse représente un progrès incontestable et s'avère supérieure aux autres méthodes de traitement ; le nombre des guérisons obtenues par le vaccin est très appréciable puisque nous avons enregistré 73 % de succès.

2° Le vaccin agit dans toutes les formes de Brucelloses ; toutefois, il convient de remarquer que la vaccinothérapie intra-veineuse est, semble-t-il, plus efficace dans les formes purement fébriles et articulaires, où l'on note respectivement 81 et 72 % de guérisons. Dans les formes viscérales, les résultats sont sensiblement inférieurs aux précédents. Les succès sont ici de l'ordre de 30 %.

3° Si nous examinons les résultats acquis d'après le nombre d'injections pratiquées, nous voyons qu'ils sont très variables. Les chances de succès diminuent en même temps qu'augmente le nombre d'injections, c'est-à-dire que nous nous éloignons de la période de début de la Brucellose. C'est ainsi que, pour les formes fébriles, articulaires et viscérales, nous obtenons un plus grand nombre de guérisons avec une ou deux injections qu'au delà.

— Nous avons, sur 179 guérisons de formes fébriles :

83 guérisons spectaculaires après une à trois injections, soit 46 % ;

60 guérisons après trois à cinq injections, soit 33 % ;

36 guérisons après plus de cinq injections, soit 20,50 %.

— Pour les formes articulaires, les pourcentages de succès sont sensiblement identiques, avec :

46 % de guérisons après une et deux injections ;

40 % de guérisons entre trois et cinq injections ;

14 % de guérisons tardives.

— Enfin, pour les formes viscérales, sur huit guérisons, quatre se sont produites après deux injections.

Il y aura donc intérêt à traiter les malades le plus précocement possible, afin d'avoir plus de chances de succès.

4° Les échecs de la vaccinothérapie intra-veineuse sont assez minimes et ne constituent que 13 % des cas traités.

Les échecs sont dus à une triple cause : le vaccin, le terrain, le germe.

a) Parmi les échecs occasionnés par le *vaccin* :

Les uns sont imputables à la *qualité* du vaccin, c'est le cas où les antigènes du vaccin utilisé ne sont pas adaptés aux souches à combattre. Il faudra y remédier en utilisant un vaccin contenant des souches les plus antigéniques et les plus spécifiques des anticorps correspondants. Le stock-vaccin C. R. F. O. semble offrir cette garantie.

Les autres causes d'échecs dues au vaccin sont imputables à la *quantité* injectée ; c'est le cas où la dose n'est pas suffisante pour obtenir le choc « agent de guérison ». Il faudra donc s'en tenir strictement à la posologie classique (1/10, 1/4, 1/2, 1 cc. etc...) et respecter la progression recommandée par le Professeur JANBON.

b) *Le terrain*. — Certains sujets sont résistants à la vaccinothérapie intra-veineuse. Il faut savoir s'abstenir de poursuivre le traitement si aucun effet salulaire n'est enregistré après cinq injections.

c) *Le germe*. — C'est surtout à la grande variabilité de virulence de certaines souches régionales qu'il convient d'imputer certains échecs. Ces variations de virulence, parfois existantes pour des localités même voisines, expliqueront, semble-t-il, les succès spectaculaires enregistrés dans telle région et les échecs dans telle autre.

5° Les accidents de la vaccinothérapie intra-veineuse.

Ils sont pratiquement négligeables à côté des résultats acquis. Sur 383 cas traités, nous n'avons enregistré que dix-sept accidents ou incidents, soit 4,4 %.

Le plus souvent, le choc fébrile est très bien supporté et ne s'accompagne d'aucune manifestation morbide. Lorsqu'ils surviennent, ces accidents sont généralement bénins et ne tardent pas à régresser rapidement, le plus souvent sans séquelles. Jusqu'à présent, aucun cas mortel n'a été signalé dans les formes où la vaccinothérapie intra-veineuse était indiquée.

Les incidents ne sont qu'une exagération de l'état de choc. On peut avoir :

— L'hyperthermie : aux environs de  $41^{\circ}5$ , avec grand frisson, fort mal vu dans quelques cas par le malade, qui refuse toute nouvelle administration du vaccin.

— L'hypotension peut se produire avec une légère tendance à la lipothymie et à la syncope. (Observation N° 36).

## LES ACCIDENTS

a) Citons tout d'abord les *accidents de réactivations*, qui sont de deux ordres : focaux ou généraux.

*Réactivations focales.* — Dans certains cas, rares il est vrai, l'injection du vaccin provoque l'exacerbation passagère d'un processus morbide ; c'est ainsi qu'on peut assister, sous l'action du vaccin, à une exagération des phénomènes douloureux, à des poussées fluxionnaires articulaires, à l'extériorisation d'une hépatite latente avec insuffisance ou ictère (deux cas). Le Professeur GIRAUD a signalé aussi chez un de ses malades traités une poussée congestive et douloureuse du foie avec subictère et œdèmes passagers. Il convient de signaler encore des orchites (Observation N° 29) ; un cas. Enfin des accidents névritiques tardifs (un cas).

*Réactivations générales.* — C'est le réveil évolutif d'une infection apparemment éteinte. Sous l'action du choc consécutif au vaccin, on a pu assister à un réveil biotropique de l'évolution fébrile dans les formes ostéoarthropathiques chro-

niques et dans les formes neuro-méningées tardives, jusqu'alors apyrétiques.

b) A côté de ces accidents de réactivations, les *accidents rénaux du type hématuriques* sont les plus importants (huit cas, soit près de 50 %).

Ces néphrites anaphylactiques régressent d'ailleurs très bien à condition d'interrompre le traitement en cours. Les autres *accidents rénaux* sont rares ; c'est ainsi qu'il convient de signaler des néphrites avec albuminurie, azotémie et oligurie (deux cas).

Des *accidents nerveux* : le Professeur JANBON a signalé une crise convulsive à la suite de l'injection de vaccin chez un enfant atteint d'une forme hépatosplénomégalique.

Tous ces accidents, rares et bénins, disparaissent rapidement, sans séquelles, à condition d'interrompre la vaccinothérapie sur le champ et d'instituer une thérapeutique appropriée.

## CONCLUSION

L'ensemble de cet exposé permet d'affirmer la supériorité de la vaccinothérapie intra-veineuse dans les Brucelloses.

L'essentiel dans ce traitement est de s'en tenir à ce triple précepte :

Traiter précocement à dose nécessaire, à bon escient.

— Traiter précocement, c'est-à-dire dès l'apparition des premiers symptômes et dès la positivité de l'intradermo réaction ou du séro-diagnostic de WRIGHT.

— Traiter à dose nécessaire, dès la première injection, afin de provoquer ce choc « spécifique », « agent de guérison ».

L'injection se fera le matin, le sujet étant à jeun, avec le vaccin C. R. F. O., qui sera administré à l'état non dilué, sans adjonction ou dilution spéciales par la voie endoveineuse.

Le nombre d'injections sera réglé, suivant la « technique du Professeur JANBON », à savoir *une série d'injections à doses progressivement croissantes de 1/10, 1/4, 1/2, 1 cc. et même 2 cc. à trois jours d'intervalles.*

— Traiter à bon escient et utiliser le vaccin anti-mélitensique à toutes les formes, à l'exception des formes malignes, des

formes intriquées, des formes viscérales hépato-spléniques sévères et des formes chroniques ou tardives.

Telles sont les constatations enregistrées et les résultats acquis dans la vaccinothérapie intra-veineuse.

En conclusion, nous pouvons affirmer qu'en attendant un traitement plus actif, le vaccin par la voie endoveineuse est, de nos jours, le moyen thérapeutique le plus efficace de cette maladie si répandue et encore si mystérieuse qu'est la fièvre de Malte.

## BIBLIOGRAPHIE

- BIANCHI : Vaccinothérapie per via endoveinosa nella febbre ondulante.
- BOUGAREL : Les déterminations osseuses et articulaires des Brucelloses. (*Thèse Montpellier* 1941).
- BURNET (E) : La fièvre ondulante et le mélitensis. (*Paris Médical*, 4 juin 1927, page 536).
- CARRIÈRE : Traitement des Brucelloses humaines par un vaccin polyvalent. (*Thèse Montpellier* 1935).
- CHARDON : Essai sur le traitement des Brucelloses par les dérivés sulfamidés. (*Thèse Paris* 1939).
- CHATTÆN : Brucellose. Sulfamidothérapie. (*Le concours Médical* N° 42, 1943).
- L. CICOGNANI : Observation sur le traitement des Brucelloses par le vaccin antimélitensis par voie veineuse. (*Minerva Médical*, 22-12-1935, page 717).
- CAMBESSEDES H. et GARNIER G. : Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la fièvre de Malte. (*Vigo Editeur*, Paris 1933).
- COURY A. : Vaccinothérapie adns la fièvre de Malte. (*Société Médicale des H. de Paris*, 30-6-32).

- DE GENNES et MINNE : La Streptomycine, (*Presse Médicale*, Séance du 22 mars 1947, page 204).
- DENIER A. : Traitement des Brucelloses par téléroentgenthérapie. (*Conc. Médical* 1946, N° 29).
- P. DURAND : A propos des discussions sur la valeur du traitement spécifique de la fièvre ondulante. (*Premier Congrès International Hygiène Méditerranéen*, mars 1925, septembre 1932).
- J. FERRAND : Contribution à l'étude de la vaccinothérapie intra-veineuse dans la fièvre de Malte. (*Thèse Montpellier*, mars 1944).
- GERMAIN Philippe : Contribution à l'étude du mode d'action des vaccins en thérapeutique. (*Thèse Paris*, mai 1946).
- G. GIRAUD et P. CAZAL : Réactions focales au cours de la vaccinothérapie intra-veineuse, des Brucelloses. (*Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, juin 1945 ; *Presse Médicale* N° 36, 8 septembre 1945).
- GODLEWSKI : Vaccinothérapie I. V. de la Méliococcie. (*Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, séance du 5 juillet 1946).
- A. GUARINO : La vaccinothérapie endoveinosa nella infezione brucellare. (*Terapio*, 30 décembre 1940).
- GUIGNI : Quelques notes sur la vaccinothérapie intra-veineuse dans la fièvre de Malte. (*Policlinico*, mars 1942).
- GUGLIELMO : Modalités de la vaccinothérapie intra-veineuse anti-brucellienne. (*Revista di Bioterapia Immunologia* 1937, N° 4).
- JANBON M. et LISBONNE : Encyclopédie Médico-Chirurgicale. (*Tome des maladies infectieuses*). ..
- JANBON M. et RIMBAUD L. : Le syndrome méningo-encéphalitique de la Méliococcie. (*Journal Médical Français*, mars 1936).

JANBON M., CHAPTAL J. et BRUNÉL D. : La vaccinothérapie I. V. des Brucelloses. (*Société des Sciences Médicales, Montpellier*, 2 février 1945).

JANBON M., CHAPTAL J. et PAGÈS A. : Utilisation possible du vaccin spécifique dans le diagnostic des Brucelloses, note préliminaire. (*Société des Sciences Médicales*, 2 mars 1945).

JANBON, J. CHAPTAL et G. VALLAT : Néphrites mélitococciques. (*Presse Médicale* du 8 juin 1946 ; *Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, séance du 1<sup>er</sup> mars 1946).

JANBON M. : Thérapeutiques actuelles des Brucelloses. (*Congrès de Nice*, séance du 28 mai 1947).

LISBONNE : L'identification bactériologique des Brucellas, son intérêt dans l'épidémiologie de la F. O. (*Journal Médical Français*, mars 1936).

LISBONNE : La sero-agglutination et la vaccinothérapie de la Méli-tococcie. (*Société des Sciences Médicales*, fascicule 8, Montpellier 1936).

LISBONNE : L'hémoculture dans les Brucelloses. (*Journal Médical Français*, mars 1936).

A. LONGO : Brucellosi in tuberculosi trattata con la vaccinothérapie venosa. (*Reforma Méd.* 55, juillet 1939).

MASELLI : Observation sur la fièvre de Malte et sur son traitement pour le vaccin spécifique I. V.

MASELLI : Fièvre de Malte. Vaccinothérapie spécifique (suite). (*Polinico*, mai 1937).

MAY E. et KIPFER M. : Guérison par injection d'endoprotéine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 3 décembre 1937).

MOSTEFA KARA : Vaccinothérapie I. V. des Brucelloses. (*Thèse Montpellier*, 1941).

- NEYRAT : A propos de quelques nouvelles tentatives de traitement de la mélitococcie. (*Thèse Montpellier*, 1942).
- PEYRE : Essais de traitement des Brucelloses par injections I. V. de vaccin antimélitensis non dilué, application préalable au diagnostic. (*Thèse Montpellier*, 1945, N° 33).
- PICARD J. : Traitement des Brucelloses par la vaccinothérapie intra-veineuse. (*Thèse Montpellier* 1933, N° 25).
- PUIG : (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 25 octobre 1935).
- RAYBAUD : Un remède empirique de la F. O. par l'œnéolé de Chardon benit. (*Echo Médical des Cévennes*).
- RIMBAUD L. et ANSELME-MARTIN : Les méthodes de traitement actuel utilisées contre la mélitococcie, leur indication. (*J. M. F.*, mars 1936).
- RIMBAUD L., H. SERRE, A. VEDEL : Mélitococcie compliquée d'avortement. Guérison définitive par le choc vaccinal unique par voie intra-veineuse. (*Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 2 février 1945).
- RISI : Experimentelle Brucellose und endovenöse vaccine Behandlung. (*Ztsch. f. d. ges. exper. Med.* 1938).
- RONCHAIL : Accident de la vaccinothérapie. (*Thèse Alger*, 1941).
- TAPIE, MOREL, LAPORTE et PINEL : Traitement de trois cas de fièvre de Malte par le vaccin I. V. (méthode de JANBON). (*Société anatomo-clinique des Hôpitaux de Toulouse*, séance du 29 mars 1946).
- TREROTOLI : Sur la vaccinothérapie intra-veineuse dans la Brucellose humaine).
- VANNUCCI : La vaccinothérapie par voie endo-veineuse de la Brucellose.
- VIDAL, PUECH, RIMBAUD : Résultats de quelques essais thérapeutiques dans la fièvre de Malte. (Extrait de la *Société des Sciences Médicales et Biologiques*, Montpellier, juin 1932).

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Introduction</i> .....                                                           | 9  |
| <i>Traitements des Brucelloses</i> .....                                            | 11 |
| <i>Historique de la vaccinothérapie intra-veineuse</i> ...                          | 18 |
| <i>Etude du vaccin</i> .....                                                        | 21 |
| <i>Technique</i> .....                                                              | 23 |
| <i>Effets du vaccin</i> .....                                                       | 26 |
| <i>Mode d'action du vaccin</i> ..                                                   | 26 |
| <i>Indications et contre-indications de la vaccinothérapie intra-veineuse</i> ..... | 31 |
| <i>Tets de guérison</i> .....                                                       | 33 |
| <i>Observations</i> .....                                                           | 35 |
| <i>Statistiques</i> .....                                                           | 52 |
| <i>Echecs de la vaccinothérapie</i> ..                                              | 55 |
| <i>Incidents et accidents</i> .....                                                 | 56 |
| <i>Conclusion</i> .....                                                             | 58 |
| <i>Bibliographie</i> .....                                                          | 60 |

## SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

---

En ma qualité de Censeur de tour,  
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

*Etude de la Vaccinothérapie intra-  
veineuse dans les Brucellose*  
par Yvon MOLIERE

Je pense que la Faculté peut en  
permettre l'impression.

Montpellier, le 2 Juillet 1947.

Le Professeur :

JANBON.

Vu :

Montpellier, le 2 Juillet 1947

Pour le Doyen :

L'Assesseur délégué :

TURCHINI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 7 Juillet 1947

Le Recteur :

SARRAILH.





